

생물학적동등성시험 심사결과

2016년 12월 30일

담당자	연구관	과 장
배수영	변정아	박상애

① 신청자	(주)휴온스
② 접수번호	20160211718(2016.8.19.), 20160211811(2016.8.19.), 20160213788(2016.8.19.)
③ 제품명	테잘바이정80/5밀리그램 테잘바이정40/10밀리그램 테잘바이정40/5밀리그램
④ 원료약품 분량	1정(650 mg) 중 텔미사르탄(USP) 80.0 mg, 아로디핀베실산염(USP) 6.935 mg(아로디핀으로서 5 mg) 1정(420.0 mg) 중 텔미사르탄(USP) 40.0 mg, 아로디핀베실산염(USP) 13.870 mg(아로디핀으로서 10.0 mg) 1정(420.0 mg) 중 텔미사르탄(USP) 40.0 mg, 아로디핀베실산염(USP) 6.935 mg(아로디핀으로서 5.0 mg)
⑤ 효능·효과	아로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
⑥ 용법·용량	<p><80/5밀리그램, 40/10밀리그램></p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(아로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 40/5밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 80/5밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 40/10밀리그램 : 아로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. <p>· 신장애 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에</p>

	<p>대한 주기적인 모니터링이 권장된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> . 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다. . 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다. . 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성.유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다. <p><40/5밀리그램></p> <p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 40/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 80/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 40/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 80/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 이 약 40/10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. <p>텔미사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다(이 약 40/5밀리그램, 80/10밀리그램에 한함).</p> <ul style="list-style-type: none"> . 신장애 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다. . 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다. . 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다. . 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성.유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
⑦ 저장방법 및 사용(유효)기간	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관/ 제조일로부터 36개월

⑧ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> · 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.) · 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.) · 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)
⑩ 제출자료	<p>생물학적동등성시험 결과보고서 (대조약: 한국베링거인겔하임(주), 트윈스타정80/5밀리그램)</p> <p>비교용출시험자료 (대조약: (주)휴온스, 테잘바이정80/5밀리그램)</p>
⑪ 검토결과	적합
<p>※ 참고사항 : 의약품 제조판매품목 허가신청</p> <ul style="list-style-type: none"> - 텔미사르탄: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표1]상용의약품_240번 - 암로디핀: 의약품동등성 확보 필요대상 의약품[별표1]상용의약품_15번 <p>※ 붙임 1. 생물학적동등성시험 검토요약 보고서</p>	

<붙임 1> 생물학적동등성시험결과 검토요약 보고서

<제출자료 목록>

○ 관련규정

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시 제2016-58호, 2016.6.30.)
- 의약품동등성시험기준 (식약처고시 제2014-188호, 2014.11.24.)
 - 제17조제2항 및 제7조제2항
- 생물학적동등성시험 관리기준(식약처고시 제2014-49호, 2014.2.12.)

○ 제출자료 목록

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료 - 생물학적동등성시험 결과보고서
2. 비교용출시험에 관한 자료 - 비교용출시험자료 (의약품동등성시험기준 조건)

<생물학적동등성시험 검토 요약>

○ 심사자의 종합적 검토의견

- 신청품목 (주)휴온스 테잘바이정80/5밀리그램은 의약품의 품목허가·신고·심사규정 제25조제2항 제3호나목에 해당하는 품목으로서 공고대조약인 한국베링거인겔하임(주) 트윈스타정80/5밀리그램과 생물학적동등성을 입증하였고, 테잘바이정40/10밀리그램 및 테잘바이정40/5밀리그램은 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라 이미 생동성을 인정받은 동일 제조업자의 테잘바이정80/5밀리그램과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 검토결과 적합함.

1. 생물학적동등성시험에 관한 자료

시험약 테잘바이정80/5밀리그램((주)휴온스)과 대조약 트윈스타정80/5밀리그램(한국베링거인겔하임(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 텔미사르탄(59명) 및 암로디핀(58명)을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였음.

<텔미사르탄>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-48hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	3212 ± 2030	832.5 ± 599.7	1.00(0.50~3.00)	18.65 ± 9.04
시험약	테잘바이정80/5밀리그램 ((주)휴온스)	3189 ± 2186	748.2 ± 597.7	1.50(0.75~3.00)	19.24 ± 13.13
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9400~ 1.0465	log0.8475~ 1.0869	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=59)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<암로디핀>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-144hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국베링거인겔하임(주))	134.3 ± 41.9	3.046 ± 0.642	5.00(3.00~7.00)	44.45 ± 10.32
시험약	테잘바이정80/5밀리그램 ((주)휴온스)	128.5 ± 37.1	2.890 ± 0.511	6.00(3.00~10.00)	42.87 ± 7.41
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9164~ 0.9913	log0.9207~ 0.9899	-	-

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=58)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2. 비교용출시험에 관한 자료

1) 유효성분의 선형소실약물동태 입증자료

- 근거 문헌 제출하였으며, 치료용량 범위 내에서 암로디핀베실산염의 선형소실 약물동태를 입증하였고, 암로디핀의 함량을 10 mg으로 증량하여도 주성분 간의 PK 파라미터에 영향을 미치지 않음을 입증하였으므로, 비교용출시험자료로서 생물학적동등성시험자료의 갈음이 가능함.

- 1) *J Clin Pharmacol* 1988;28:990-994 (Amlodipine Pharmacokinetics in Healthy Volunteers)
- 2) *ACTA MEDICA TRANSILVANICA* December 2015;20(4):45-50
- 3) EMA CHMP assessment report: Twynsta(Telmisartan/Amlodipine), Procedure No. EMEA/H/C/001224 (22 July 2010)

2) 비교용출시험자료

- 시험약 테잘바이정40/10밀리그램 및 테잘바이정40/5밀리그램((주)휴온스)은 대조약 테잘바이정 80/5밀리그램((주)휴온스)과의 의약품동등성시험기준 조건에 따른 비교용출시험자료를 제출 하였으며, 대조약과 용출양상이 동등함. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였음.